

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/064575 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 263/20**,
A61K 31/422, A61P 7/02, C07D 413/10, 413/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00857

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Januar 2002 (28.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 05 989.2 9. Februar 2001 (09.02.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESellschaft** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **STRAUB, Alexander**
[DE/DE]; Moospfad 30, 42113 Wuppertal (DE). **LAMPE,**
Thomas [DE/DE]; Briller Str. 46, 42105 Wuppertal
(DE). **PERNERSTORFER, Josef** [DE/DE]; Alsenstr.
19, 42103 Wuppertal (DE). **PERZBORN, Elisabeth**
[DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE).
POHLMANN, Jens [DE/DE]; Kronenstr. 14, 42285
Wuppertal (DE). **RÖHRIG, Susanne** [DE/DE]; Buschstr.
20, 45276 Essen (DE). **SCHLEMMER, Karl-Heinz**
[DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-**
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

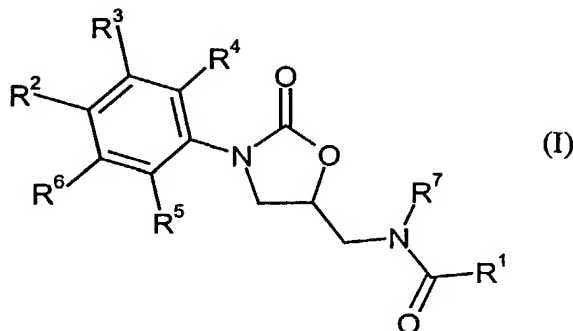
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2-OXO-3-PHENYL-5-CARBONYLAMINOMETHYL-1,3-OXAZOLINS AND THE UTILIZATION
THEREOF AS ANTICOAGULANT AND ANTITHROMBOTIC AGENTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-OXO-3-PHENYL-5-CARBONYLAMINOMETHYL-1,3-OXAZOLINE UND IHRE
VERWENDUNG ALS ANTIKOAGULANT UND ANTITHROMBOTIKA



(57) Abstract: The invention relates to the field of blood coagulation, more particularly, to novel compounds of general formula (I), to a method for producing said compounds and to their use as active ingredients in medicaments for the prevention and/or the treatment of diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Es werden neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (I), ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen beschrieben.

WO 02/064575 A1



Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

SUBSTITUIERTE 2-OXO-3-PHENYL-5-CARBONYLAMINOMETHYL-1,3-OXAZOLINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTIKOAGULANT UND ANTITHROMBOTIKA

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung neue Oxazolidinon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Die Blutgerinnung ist ein Schutzmechanismus des Organismus, mit dessen Hilfe Defekte in der Gefäßwand rasch und zuverlässig „abgedichtet“ werden können. So kann ein Blutverlust vermieden bzw. minimiert werden. Die Blutstillung nach Gefäßverletzung erfolgt im wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzymatische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hierbei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald aktiviert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche Fibrin, so dass es zu einem Blutgerinnsel kommt. Traditionell unterscheidet man bei der Blutgerinnung zwischen dem intrinsischen und extrinsischen System, die in einem abschließenden gemeinsamen Reaktionsweg münden. Hierbei kommt dem Faktor Xa, der aus dem Proenzym Faktor X gebildet wird, eine Schlüsselrolle zu, da er beide Gerinnungswege verbindet. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet Prothrombin zu Thrombin. Das entstandene Thrombin wiederum spaltet seinerseits Fibrinogen zu Fibrin, einem faserig-gallertigem Gerinnungsstoff. Darüber hinaus ist Thrombin ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls einen erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet.

Die Aufrechterhaltung der normalen Hämostase - zwischen Blutung und Thrombose - unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Die unkontrollierte Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungsprozesse kann die Bildung von lokalen Thromben oder Embolien in Gefäßen (Arterien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwerwiegenden Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoro-

5 narem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen führen; diese Erkrankungen werden im folgenden zusammenfassend auch als thromboembolische Erkrankungen bezeichnet. Darüber hinaus kann eine Hyperkoagulabilität - systemisch - bei einer Verbrauchskoagulopathie zur disseminierten intravasalen Gerinnung führen.

10 Diese thromboembolischen Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 199 ff., Stichwort „Blutgerinnung“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Blutgerinnung“; Lubert Stryer, Biochemie, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH Heidelberg, 1990, Seiten 259 ff.).

15 Die aus dem Stand der Technik bekannten Antikoagulantien, d.h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, weisen verschiedene, oftmals gravierende Nachteile auf. Eine effiziente Behandlungsmethode bzw. Prävention von thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

20 Für die Therapie und Prävention von thromboembolischen Erkrankungen findet zum einen Heparin Verwendung, das parenteral oder subkutan appliziert wird. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt; allerdings können auch hierdurch die im folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht vermieden werden, die bei der
25 Therapierung mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie,
30 Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen (Pschyrembel, Klinisches

Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort „Heparin“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Heparin“).

- 5 Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig. Darüber hinaus sind weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall und Hautnekrosen beschrieben (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 292 ff., Stichwort „Cumarinderivate“; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985 - 1996, Stichwort „Vitamin K“).
- 10
- 15
- 20 In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prävention von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibierung von Faktor Xa (vgl. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry, DDT 1998, 3, 223; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B. Kaiser, Thrombin and factor Xa inhibitors, Drugs of the Future 1998, 23, 423; A. Uzan, Antithrombotic agents, Emerging Drugs 1998, 3, 189; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1 (1), 63). Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie nichtpeptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind.
- 25
- 30

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Bekämpfung von Erkrankungen, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

5

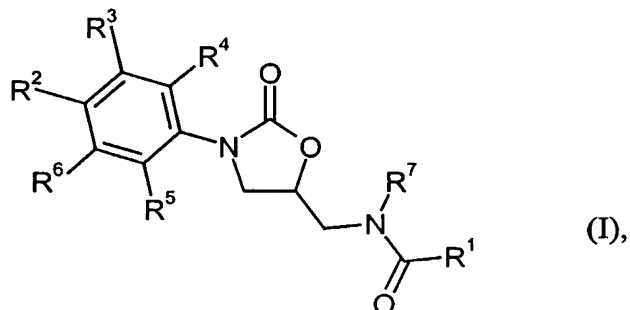
Sie sollen insbesondere zur effizienteren Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen geeignet sein und hierbei die zuvor geschilderten Nachteile des Standes der Technik – zumindest teilweise – vermeiden, wobei unter dem Begriff „thromboembolische Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen verstanden werden.

15

Weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Antikoagulantien, welche mit erhöhter Selektivität den Blutgerinnungsfaktor Xa inhibieren und hierbei die Probleme der aus dem Stand der Technik bekannten Therapiemethoden für thromboembolische Erkrankungen – zumindest teilweise – vermeiden sollen.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



worin

25

- 5 R^1 für (C_6-C_{14}) -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Oxo, Carboxyl oder Cyano substituiert sein können,
- 10 R^2 für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ oder $\begin{array}{c} (O)_x \\ | \\ -N-R^{12}R^{13} \end{array}$ steht,
- wobei
- 15 R^8 für Wasserstoff,
 (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
 (C_6-C_{14}) -Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
- 20 oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl steht,
- 25 und
- R^9 für (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

- 6 -

5 (C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

oder

10 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen,
15 (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy,
20 Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert
25 sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

oder

30

5 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

x für 0 oder 1 steht,

10 R^{12} und R^{13} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Oxo, Mono- oder Di-(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

20 R^3 , R^4 , R^5 und R^6 , unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, Trifluormethyl, Carbamoyl, Nitro oder Cyano stehen,

und

25 R^7 für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate,

30 ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R^1 ein gegebenenfalls substituierter Thiophenrest ist.

Bislang sind Oxazolidinone im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9 (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acyl-aminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetyl-aminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierter Phenylrest gebunden sein kann und die in der 5-Position des Oxazolidinonrings einen unsubstituierten N-Methyl-2-thiophencarboxamid-Rest aufweisen können, sowie ihre Verwendung als antibakteriell wirkende Substanzen sind bekannt aus den U.S.-Patentschriften US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 und US-A-5 565 571.

Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bzw. Fibrinogenantagonisten bekannt (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Salze können ebenso physiologisch unbedenkliche Salze mit üblichen Basen sein, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

Ausserdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

Als "Hydrate" bzw. "Solvate" werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermassen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor, Brom oder Fluor.

(C₁-C₆)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition
5 leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Mono- oder Dialkylamino oder Mono- oder Di-alkylaminocarbonyl.
10

(C₃-C₇)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.
15

(C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass
20 (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.

(C₁-C₆)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₅)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl und (C₁-C₃)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyl bevorzugt ist.
25
30

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Alkanoylamino.

5 (C₆-C₁₄)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl und Anthracenyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₆-C₁₀)-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₆-C₁₀)-Aryl bevorzugt ist.

10 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht für einen mono- oder bicyclischen gegebenenfalls benzokondensierten Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom oder Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl,
15 Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolizinyll, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heteroaromaten mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- bis 8-gliedriges Heteroaryl ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z.B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid,
20 Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

25 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N, und/oder O steht für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl und 1,4-Diazepinyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und Pyrrolidinyl.

Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 4- bis 8-gliedrige Heterocyclen ab.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

5

worin

10 R^1 für (C_6-C_{14}) -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit einem Stickstoff- oder Sauerstoffatom als Heteroatom und gegebenenfalls bis zu zwei weiteren Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Trifluormethyl, 15 Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Oxo, Carboxyl oder Cyano substituiert sein können,

R^2 für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ oder $\overset{(O)_x}{\underset{|}{N}}-R^{12}R^{13}$ steht,

20

wobei

25 R^8 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, (C_6-C_{14}) -Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert 30 sein kann,

oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

und

5 R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder
Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluor-
methyl oder Cyano substituiert sein kann,
(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino,
Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy,
10 (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluor-
methoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert
sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

15 oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ei-
nen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere
Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der
20 außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen,
(C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy,
Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein
kann,

25 R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits
durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy,
Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein
kann,
(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino,
30 Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-
C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluor-

methoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

5 oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der
10 außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

x für 0 oder 1 steht,
15

R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der bis
20 zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Oxo, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, Trifluormethyl, Carbamoyl, Nitro oder Cyano stehen,
25

und
30

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

5

worin

10 R^1 für Phenyl, Naphtyl, 5- bis 8-gliedriges Heteroaryl mit einem Stickstoff- oder Sauerstoffatom als Heteroatom und gegebenenfalls bis zu zwei weiteren Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Trifluormethylthio substituiert sein können,

15

R^2 für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ oder $\overset{(O)_x}{\underset{|}{N}}-R^{12}R^{13}$ steht,

wobei

20 R^8 für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

25

und

30 R^9 für (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

oder

5 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere
Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der
außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen,
(C_1 - C_6)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C_1 - C_6)-alkylamino, Hydroxy,
Oxo, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein
10 kann,

R^{10} und R^{11} , unabhängig voneinander, (C_1 - C_6)-Alkyl, das seinerseits durch
Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C_1 - C_6)-alkylamino, Hydroxy, Oxo,
(C_1 - C_6)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
15 oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl stehen,

oder

20 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind,
einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere
Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der
außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen,
(C_1 - C_6)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C_1 - C_6)-alkylamino, Hydroxy,
(C_1 - C_6)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

25

x für 0 oder 1 steht,

R^{12} und R^{13} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres
Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der
30 einfach durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano,

- 17 -

Oxo, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

5 R³ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, Cyano, Trifluormethyl, oder Nitro stehen,

R⁴ und R⁵ für Wasserstoff stehen,

10

und

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

15 sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

20

R¹ für Phenyl, Furyl, Dihydrothienyl, Thiazolyl, Pyrrolyl oder Pyridyl steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Trifluormethylthio substituiert sein können,

25

R² für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ oder $\overset{(O)_x}{\underset{|}{N}}-R^{12}R^{13}$ steht,

wobei

R⁸ und R⁹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

5

oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Thiomorpholinyl oder Piperidinyl stehen, wobei die Ringe ein- oder zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl und/oder Oxo substituiert sein können,

10

R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

15

oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, für Morpholinonyl, Pyrrolidinonyl, Thiomorpholinonyl oder Piperidinonyl stehen, wobei die Ringe ein- oder zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

20

x für 0 oder 1 steht,

25

R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Sauerstoffatom im Ring enthalten kann und der einfach durch Amino oder Hydroxy substituiert sein kann,

30

R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_4) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di-
(C_1-C_3)-alkylamino, Cyano oder Nitro stehen,

R^4 , R^5 und R^6 für Wasserstoff stehen,

5

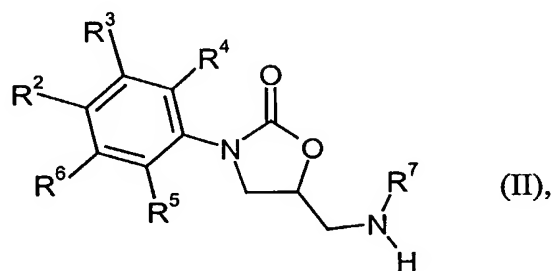
und

R^7 für Wasserstoff steht,

10 sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

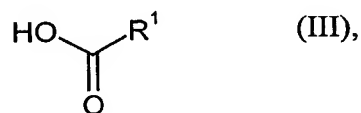
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der
erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei man

15 Verbindungen der Formel (II)



worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

20 mit Carbonsäuren der Formel (III)



worin R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der Formel (III)

- 5 in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart von Hilfsstoffen und/oder Basen, zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

Als Lösemittel für das zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder sonstige
10 Lösemittel wie Ethylacetat, Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin, *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylacetamid.

- 15 Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Hilfsstoffe für die Amidbildung werden übliche Kondensationsmittel und/oder Aktivierungsreagenzien eingesetzt, wie Carbodiimide z.B. *N*'-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid · HCl (EDC), *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), gegebenenfalls in Gegenwart von 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol · H₂O (HOBt), Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP[®]), 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU), 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2*H*)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU)
25 oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol.

- Als Basen werden Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin (NMM), *N*-Methylpiperidin, Diisopropylethylamin (Hünigbase) oder 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) oder Pyridin eingesetzt.
30

Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis zur Rückflusstemperatur, bevorzugt im Bereich von 0°C bis Raumtemperatur.

- 5 Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Für Oxazolidinone, insbesondere die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxooxazolidine, vgl. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727; S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673; W. A. Gregory et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 1673.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wirken insbesondere als Antikoagulantien und können daher bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen. Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach ei-
25 ner Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gleichermaßen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

- 5 Schließlich kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ebenso für die Prävention und/oder Behandlung von Atherosklerose und Arthritis in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prävention und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung und von Krebs.
- 10 Weiterhin umfasst die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zugegeben werden.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.
- 20 Als „selektiv“ werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC_{50} -Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC_{50} -Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der
- 25 Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

- Für die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual,
- 30 sublingual, bukkal, rektal oder parenteral (d.h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intra-

peritoneal oder intramuskulär). Insbesondere geeignet sind die orale und intravenöse Applikation. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation, worin ein weiterer Vorteil gegenüber der aus dem Stand der Technik bekannten Therapie von thromboembolischen Erkrankungen liegt.

5

Die neuen Wirkstoffe der allgemeinen Formel (I) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel.

10

Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 95 Gew.-%, bevorzugt in 0,5 bis 90 Gew.-%, insbesondere von 1 bis 85 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

15

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

20

25

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

30

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

5

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,5 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

10

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen bei intravenöser bzw. oraler Applikation abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese über den Tag zu verteilen, und zwar entweder in mehreren Einzelgaben oder als Dauerinfusion.

15

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeichnen sich gegenüber herkömmlichen Präparaten zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen insbesondere dadurch aus, dass durch die selektive Hemmung des Faktors Xa eine größere therapeutische Breite erreicht wird. Dies bedeutet für den Patienten ein geringeres Blutungsrisiko und für den behandelnden Arzt eine bessere Einstellbarkeit des Patienten. Außerdem erfolgt - durch den Mechanismus bedingt - ein schneller Wirkeintritt. Vor allem aber erlauben die erfindungsgemäßen Verbindungen eine orale Applikationsform, worin ein weiterer Vorteil der Therapie mit den erfindungsgemäßen Verbindungen liegt.

25

30

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht.

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**1. Allgemeine Testmethoden**

- 5 Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

a) Testbeschreibung (in vitro)

10 **a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung**

- Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wurde über die Umsetzung eines für den FXa-spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet der Faktor Xa aus dem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen
15 wurden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

- Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine
20 serum albumine), pH = 8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und
25 daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

Beispiel	IC ₅₀
1	20 nM
6	26 nM

a.2) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl_2 , pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin[®] von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin[®] von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin[®] von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC_{50} -Werte berechnet.

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin[®] von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)**b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)**

5

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200 bis 250 g wurden mit einer Rompun/ Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/ 50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209 bis 1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

15

20

b.2) Arterieller Thrombose-Modell (Ratte)

25

30

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Arteria carotis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines arteriellen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die freipräparierte Arteria carotis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Anschlie-

ßend wurde der Blutfluss durch einen um die Arteria carotis distal von dem verletzten Gefäßabschnitt gelegten Clip zusätzlich reduziert. Die proximale Klemme wurde entfernt, die Wunde verschlossen und nach 4 Stunden wieder geöffnet, um den verletzten Gefäßabschnitt zu entnehmen. Der Gefäßabschnitt wurde longitudinal geöffnet und der Thrombus von dem verletzten Gefäßabschnitt entfernt. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

10 **b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)**

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluss wurde wieder eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

B Herstellungbeispiele**HPLC-Parameter:**

5 [1] Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluß = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent:
A = 0.01 M H₃PO₄, B = CH₃CN, Gradient: ->0.5 min 90 %A -> 4.5 min 10 %A
->6.5 min 10 %A.

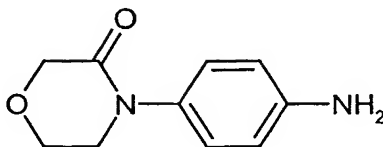
10 [2] Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluß = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent:
A = 0.005 M HClO₄, B = CH₃CN, Gradient: ->0.5 min 98 %A ->4.5 min 10 %A
->6.5 min 10 %A.

15 [3] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluß = 0.6 mlmin⁻¹,
Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/ 1 Wasser, B = CH₃CN, Gradient: 0.0 min 90 %A
->4.0 min 10%A -> 9 min 10 %A.

[4] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss =
0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1 %
20 Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10 % A -> 4 min 90 % A -> 6 min 90 % A.

Ausgangsverbindungen**Beispiel I**

25 **4-(4-Morpholin-3-onyl)anilin**



I-a 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol

Die Darstellung von Morpholin-3-on wird in US-5,349,045 beschrieben.

5 Zu einer Lösung von Morpholin-3-on (202 g, 2 mol) in *N*-Methylpyrrolidon (2 l) wird über einen Zeitraum von 2 Stunden portionsweise Natriumhydrid (88 g, 2.2 mol, 60%ig in Paraffin) gegeben. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wird unter Kühlung 4-Fluornitrobenzol (282 g, 2 mol) innerhalb von einer Stunde zu-

10 getropft, und das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt. Im Anschluß werden bei 12 mbar und 76°C 1,7 l des Flüssigkeitsvolumens abdestilliert, der Rückstand wird auf Wasser (2 l) gegossen und dieses Gemisch zweimal mit Ethylacetat (je 1 l) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie (an Kieselgel, Hexan-Ethylacetat 1:1) und nachfolgende Kristallisation aus Ethylacetat. Ausbeute: 78 g (farbloser bis bräunlicher Feststoff),

15 17.6 % der Theorie.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.86 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4.08 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4.49 (s, 2 H, CH₂CO), 7.61 (d, 2 H, ³J=8.95 Hz, CHCH), 8,28 (d, 2 H, ³J=8.95 Hz, CHCH);

MS (r.I.%) = 222 (74, M⁺), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106

20 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25).

I-b 4-(4-Morpholin-3-onyl)anilin

25 In einem Autoklaven wird 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol (63 g, 0.275 mol) in Tetrahydrofuran (200 ml) gelöst, mit Pd/C (3.1 g, 5 %ig) versetzt und 8 Stunden bei 70°C und einem Wasserstoffdruck von 50 bar hydriert. Nach Filtration des Katalysators wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und das Produkt durch Kristallisation aus Ethylacetat gereinigt. Ausbeute: 20 g (farbloser bis bläulicher Feststoff), 37.6 % der Theorie. Die Reinigung kann alternativ auch durch Chromatographie (an

30 Kieselgel, Hexan-Ethylacetat-Gemisch) erfolgen.

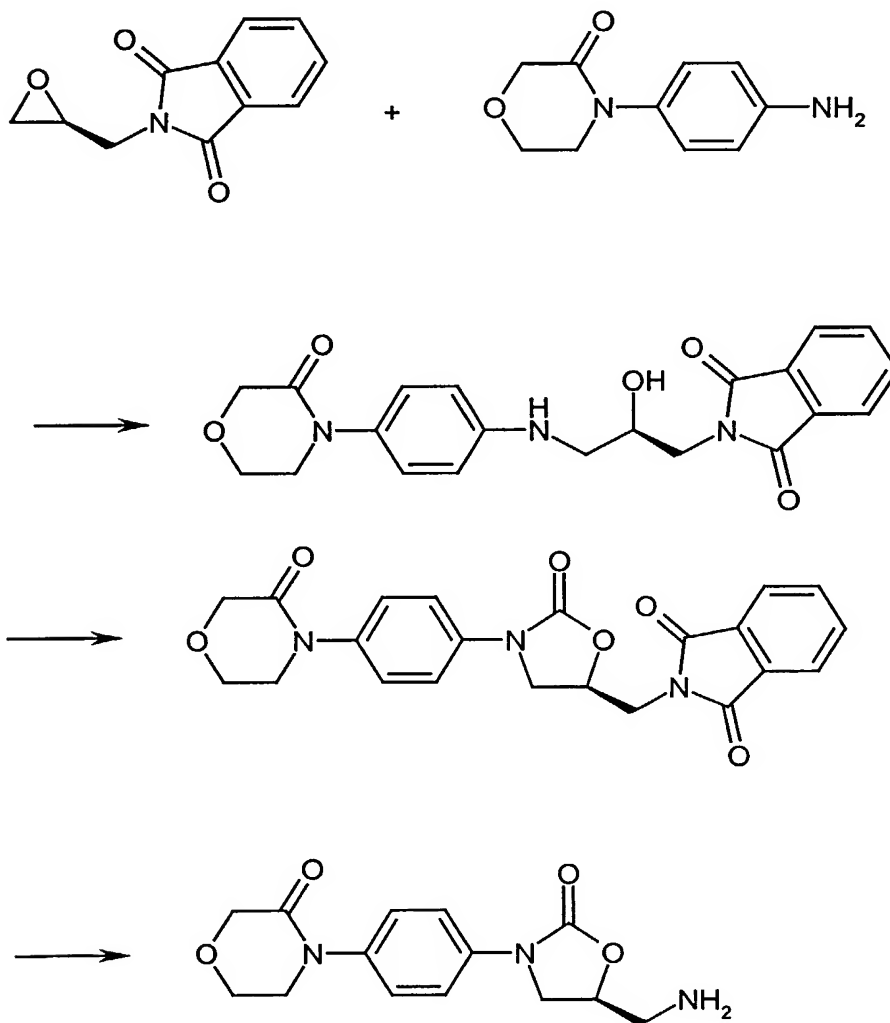
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3.67 (m, 2 H, CH_2CH_2), 3.99 (m, 2 H, CH_2CH_2), 4.27 (s, 2 H, CH_2CO), 6.68 (d, 2 H, $^3J=8,71$ Hz, CHCH), 7.03 (d, 2 H, $^3J=8,71$ Hz, CHCH);

MS (r.l.%) = 192 (100, M^+), 163 (48), 133 (26), 119 (76), 106 (49), 92 (38), 67 (27), 65 (45), 52 (22), 28 (22).

5

Beispiel II

4-{4-[(5*S*)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3-morpholinon



10

II-a 2-((2R)-2-Hydroxy-3-{{[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}propyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

5 Eine Suspension von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (5.37 g, 27.9 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 140 ml) wird für 14 Stunden unter Rückfluss erhitzt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Die
10 vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingeengt und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 70 ml) suspendiert und für 13 Stunden unter Rückfluss erhitzt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert,
15 dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Gesamtausbeute : 10.14 g, 92 % der Theorie.

MS (ESI): m/z (%) = 418 ([M+Na]⁺, 84), 396 ([M+H]⁺, 93);

HPLC (Methode 2): rt = 3.34 min.

20 II-b 2-(((5S)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Zu einer Suspension des Aminoalkohols (3.58 g, 9.05 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g,
25 18.1 mmol) und Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Reaktionssuspension wird bei 60°C für 12 Stunden gerührt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages), mit einer zweiten Portion *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) versetzt und weitere 12 Stunden bei 60°C gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert,
30 mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum einge-

engt und weiteres Produkt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.32 g, 87 % der Theorie.

MS (ESI): m/z (%) = 422 ($[M+H]^+$, 100);

HPLC (Methode 3): rt = 3.37 min.

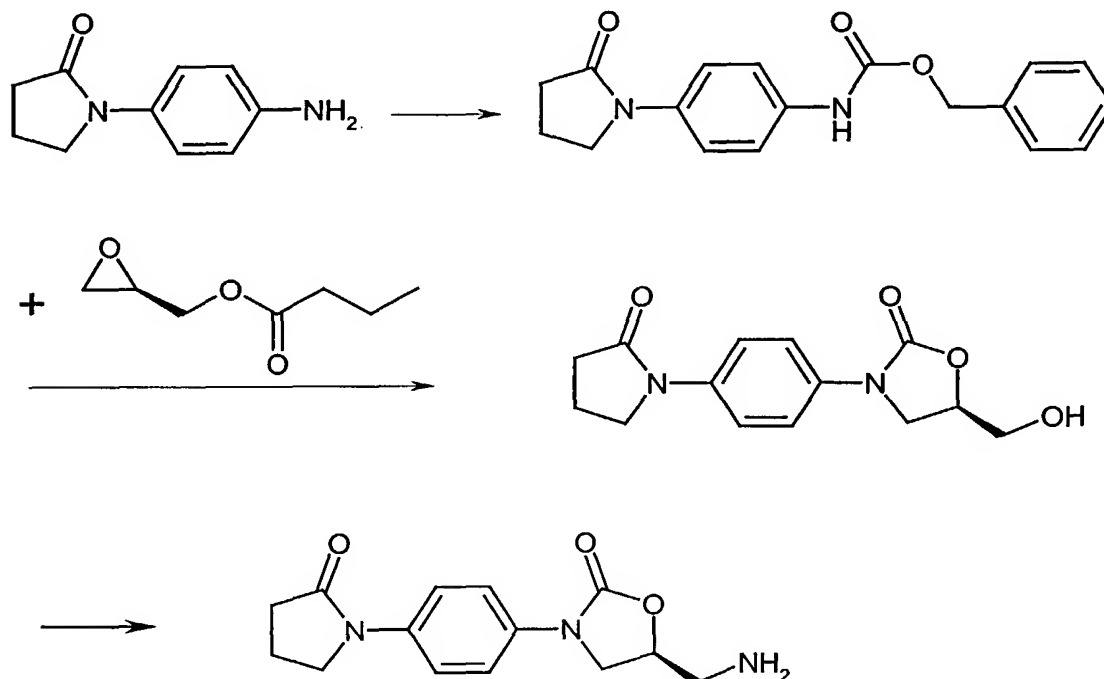
5

II-c 4-{4-[(5*S*)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3-morpholinon

10 Zu einer Suspension des Oxazolidinons (4.45 g, 10.6 mmol) in Ethanol (102 ml) wird bei Raumtemperatur tropfenweise Methylamin (40%ig in Wasser, 10.2 ml, 0.142 mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

MS (ESI): m/z (%) = 292 ($[M+H]^+$, 100);

15 HPLC (Methode 2): rt = 2.66 min.

Beispiel III**(5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on**

5

III-a Benzyl 4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamate

10 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (4 g, 22.7 mmol) und *N,N*-Dimethylanilin (3.6 ml, 28.4 mmol) werden in Tetrahydrofuran (107 ml) bei -20°C langsam mit Chlorameisensäurebenzylester (4.27 g, 25.03 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei -20°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von Ethylacetat (0.5 l) wird die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung (0.5 l) gewaschen. Die vereinigten organische Phase werden getrocknet

15 (Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Ausbeute: 5.2 g, 74 % der Theorie, hellbeige Kristalle, Schmelzpunkt: 174°C .

III-b (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on

Isoamylalkohol (1.47 g, 16.66 mmol) in Tetrahydrofuran (200 ml) wird unter Argon bei -10°C tropfenweise mit n-Butyllithium (7.27 ml, 2.5 M Lösung in Hexan) versetzt, wobei weiteres n-Butyllithium bis zum Umschlag des hinzugesetzten Indikators N-Benzylidenbenzylamin hinzugegeben wird. Das Reaktionsgemisch wird 10 Minuten bei -10°C gerührt, auf -78°C gekühlt und langsam mit einer Lösung von Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenylcarbammat (4.7 g, 15.14 mmol) versetzt. Anschließend wird nochmals bis zum Farbumschlag des Indikators nach rosa n-Butyllithium (2.5 M Lösung in Hexan) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 10 Minuten bei -78°C gerührt, mit R-Glycidylbutyrat (2.62 g, 18.17 g) versetzt und für 30 Minuten bei -78°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser (200 ml) versetzt. Der Tetrahydrofuran-Anteil wird im Vakuum entfernt. Der wäßrige Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organische Phasen mit (Magnesiumsulfat) getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether (500 ml) verrieben, und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Ausbeute: 3.76 g, 90 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 148°C,

R_f (SiO₂, Toluol-Ethylacetat 1:1) = 0.04, (Edukt = 0.3).

III-c (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on

Zu einer Lösung von (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (3.6 g, 13.0 mmol) und Triethylamin (2.9 g, 28.7 mmol) in Dichlormethan (160 ml) wird bei 0°C Methansulfonsäurechlorid (1.79 g, 15.64 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden bei 0°C sowie 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser gewaschen, und die wäßrige Phase wird nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Anschließend wird

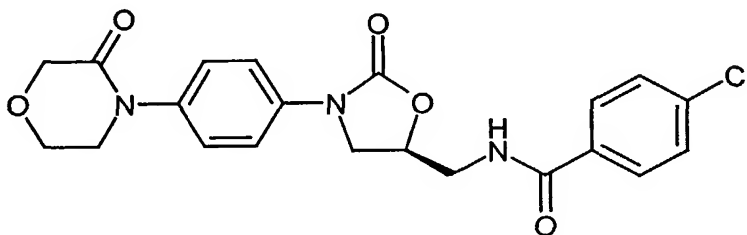
- 37 -

- der Rückstand (1.67 g) in Acetonitril (70 ml) gelöst, mit Phthalimidkalium (2.62 g, 14.16 mmol) versetzt und in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 min lang bei 180°C gerührt. Das Gemisch wird durch Filtration von unlöslichem Rückstand befreit, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand
- 5 (1.9 g) in Methanol gelöst und mit Hydrazinhydrat (0.47 g, 9.37 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden refluxiert, abgekühlt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung versetzt und sechsmal mit Methylenchlorid (insgesamt 2 l) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeeengt.
- 10 Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Synthesebeispiele

Beispiel 1

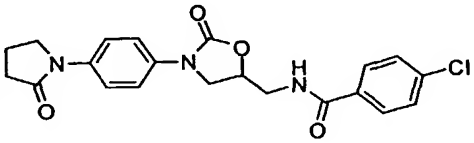
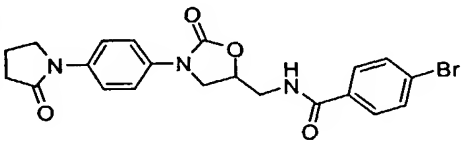
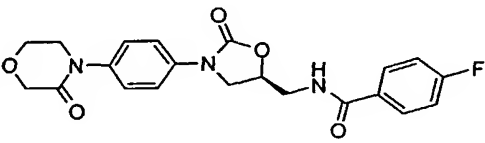
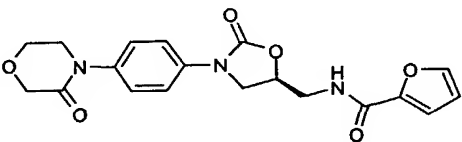
4-Chlor-N-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)benzamid



Zu einer Lösung des Amins II (80.0 mg, 0.27 mmol) in Pyridin (2 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur 4-Chlorbenzoylchlorid (72.1 mg, 0.41 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Pyridin (4 ml) verdünnt, mit Aminomethylpolystyrolharz (2.5 eq.) versetzt und für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird filtriert und mehrmals mit Dichlormethan-Methanol (5:1) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingeeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Ausbeute: 105.1 mg, 89 % der Theorie.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 8.90 (t, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.93-3.85 (dd, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H);
MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 447 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100);
HPLC (Methode 2): r_t = 3.76 min.

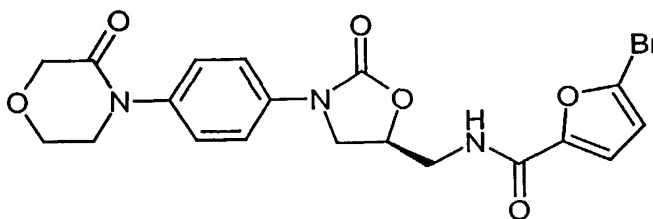
Folgende Verbindungen wurden analog dargestellt:

Beispiel- nummer	Struktur	Masse	HPLC- Methode: Retentionszeit
2		MS (ESI): m/z (%) = 414 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 4: 3.44 min
3		MS (ESI): m/z (%) = 458/460 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 4: 3.53 min
4		MS (ESI): m/z (%) = 414 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.57 min
5		MS (ESI): m/z (%) = 386 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.24 min

5

Beispiel 6

5-Brom-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-furamid

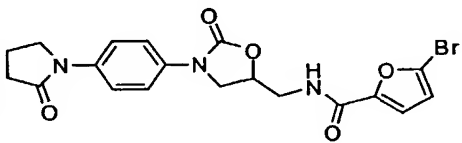
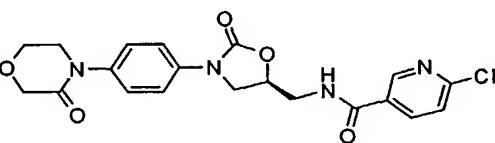
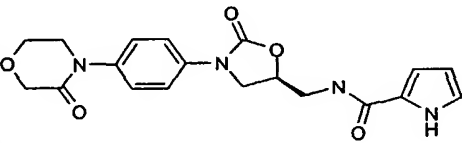
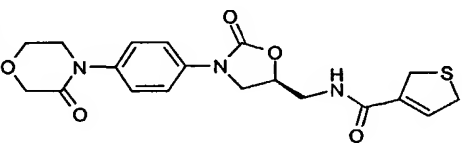
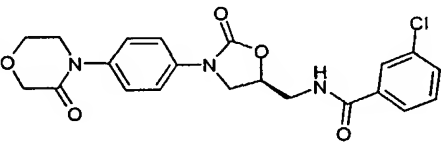


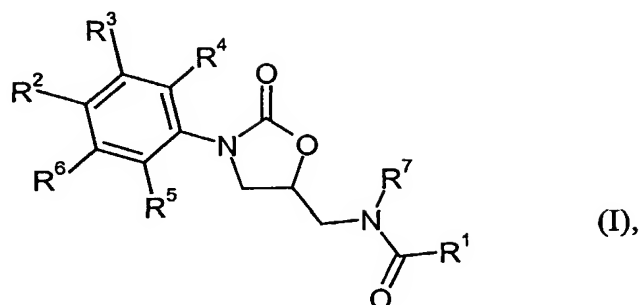
10

Eine Lösung des Amins II (100.0 mg, 0.34 mmol), 5-Brom-2-furancarbonsäure (78.7 mg, 0.41 mmol) und 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol (55.7 mg, 0.41 mmol) in Di-

- methyleformamid (3.4 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur mit *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (79.0 mg, 0.41 mmol) und tropfenweise mit *N,N*-Diisopropylethylamin (120 µl, 0.69 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum
- 5 eingeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Ausbeute: 79.6 mg, 50 % der Theorie.
- ¹H NMR (DMSO-d⁶, 200 MHz): 8.79 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.18 (dd, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.90-3.82 (dd, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H);
- 10 MS (ESI): m/z (%) = 464 ([M+H]⁺, 100);
- HPLC (Methode 1): rt = 3.31 min.

Folgende Verbindungen wurden analog dargestellt:

Beispiel- nummer	Struktur	Masse	HPLC- Methode: Retentionszeit
7		MS (ESI): m/z (%) = 448 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 4: 3.18 min
8		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.46 min
9		MS (ESI): m/z (%) = 385 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 2.57 min
10		MS (ESI): m/z (%) = 404 ([M+H] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.40 min
11		MS (DCI, NH ₃): m/z (%) = 447 ([M+NH ₄] ⁺ , 100)	Methode 2: 3.79 min

Patentansprüche**1. Verbindungen der Formel (I)**

5

worin

R^1 für (C_6-C_{14}) -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Oxo, Carboxyl oder Cyano substituiert sein können,

15

R^2 für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ oder $\overset{(O)_x}{\underset{|}{N}}-R^{12}R^{13}$ steht,

20

wobei

R^8 für Wasserstoff,

- 43 -

(C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

10

und

R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

15

20

oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

30

- 5 R^{10} und R^{11} , unabhängig voneinander, für (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
- 10 (C_6-C_{14}) -Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
- oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl stehen,
- oder
- 15 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono-
- 20 oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
- x für 0 oder 1 steht,
- 25 R^{12} und R^{13} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Oxo, Mono- oder Di- (C_1-C_4) -alkylamino, (C_1-C_4) -
- 30

Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

5 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, Trifluormethyl, Carbamoyl, Nitro oder Cyano stehen,

10 und

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate,

15 ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R¹ ein gegebenenfalls substituierter Thiophenrest ist.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,
20 worin

25 R¹ für (C₆-C₁₄)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit einem Stickstoff- oder Sauerstoffatom als Heteroatom und gegebenenfalls bis zu zwei weiteren Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,
30

Trifluormethylthio, Nitro, Oxo, Carboxyl oder Cyano substituiert sein können,

R^2 für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$
 oder $\begin{array}{c} (O)_x \\ | \\ -N-R^{12}R^{13} \end{array}$ steht,

wobei

R^8 für Wasserstoff,
 (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
 (C_6-C_{14}) -Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
 oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl steht,

und

R^9 für (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,
 (C_6-C_{14}) -Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl oder Cyano substituiert sein kann,
 oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl steht,

oder

5 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu
zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S ent-
halten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig
voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono-
oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy,
10 Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

15 R^{10} und R^{11} , unabhängig voneinander, für (C₁-C₆)-Alkyl, das seiner-
seits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkyl-
amino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder
Cyano substituiert sein kann,
(C₆-C₁₄)-Aryl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl,
Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-
Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Trifluor-
methyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Carboxyl
20 oder Cyano substituiert sein kann,
oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

oder

25 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden
sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu
zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S ent-
halten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig
voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono-
30 oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Tri-
fluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

x für 0 oder 1 steht,

5 R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch
ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S
enthalten kann und der bis zu zweifach, unabhängig
voneinander, durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,
Cyano, Oxo, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-
10 Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl oder (C₃-C₅)-
Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen,
(C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Mono-
15 oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy,
(C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, Trifluormethyl, Carb-
amoyl, Nitro oder Cyano stehen,

und

20

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

25 3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

30 R¹ für Phenyl, Naphtyl, 5- bis 8-gliedriges Heteroaryl mit einem Stick-
stoff- oder Sauerstoffatom als Heteroatom und gegebenenfalls bis zu
zwei weiteren Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5-

bis 8-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Trifluormethylthio substituiert sein können,

R² für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ oder $\overset{(O)_x}{\underset{|}{N}}-R^{12}R^{13}$ steht,

wobei

R⁸ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

und

R⁹ für (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono-

oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

5 R¹⁰ und R¹¹, unabhängig voneinander, (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

10 oder

15 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der außerdem ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann,

20 x für 0 oder 1 steht,

25 R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der einfach durch Amino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Oxo, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxamido, (C₁-C₄)-Alkyl-carbonyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkylcarbonyl substituiert sein kann,

30 R³ und R⁶, unabhängig voneinander, für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Hydroxy, (C₁-C₆)-

Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, Cyano, Trifluormethyl, oder Nitro stehen,

R⁴ und R⁵ für Wasserstoff stehen,

5

und

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

10

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

15

R¹ für Phenyl, Furyl, Dihydrothienyl, Thiazolyl, Pyrrolyl oder Pyridyl steht, wobei die Ringe ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Trifluormethylthio substituiert sein können,

20

R² für einen Rest $-C(O)NR^8R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{11}$ oder $\overset{(O)_x}{\underset{|}{N}}-R^{12}R^{13}$ steht,

wobei

25

R⁸ und R⁹, unabhängig voneinander, für (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen,

30

oder

5 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Thiomorpholinyl oder Piperidinyl stehen, wobei die Ringe ein- oder zweifach durch (C_1-C_4) -Alkyl und/oder Oxo substituiert sein können,

10 R^{10} und R^{11} , unabhängig voneinander, für (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits durch Halogen, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Cyano substituiert sein kann, oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl stehen,

oder

15 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, für Morpholinonyl, Pyrrolidinonyl, Thiomorpholinonyl oder Piperidinonyl stehen, wobei die Ringe ein- oder zweifach durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein können,

20 x für 0 oder 1 steht,

25 R^{12} und R^{13} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Sauerstoffatom im Ring enthalten kann und der einfach durch Amino oder Hydroxy substituiert sein kann,

R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_4) -Alkyl, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_3) -alkylamino, Cyano oder Nitro stehen,

30 R^4 , R^5 und R^6 für Wasserstoff stehen,

- 53 -

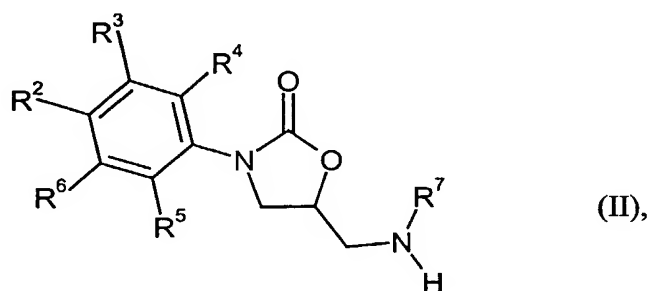
und

 R^7 für Wasserstoff steht,

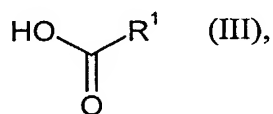
5 sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

10 Verbindungen der Formel (II)

worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 mit Carbonsäuren der Formel (III)

worin R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

20

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der Formel (III) umsetzt.

6. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen.
- 5 7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder
10 aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.
- 15 9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).
- 10 10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.
- 25 11. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zugegeben werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/00857

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D263/20 A61K31/422 A61P7/02 C07D413/10 C07D413/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 31092 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 24 June 1999 (1999-06-24) page 3, line 25,26 page 68, line 1,2; example 9 page 96; claims 1,5-9 ---	1-11
Y	EP 0 697 408 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 21 February 1996 (1996-02-21) page 3, line 41 page 11-12; examples 4,5 page 19; claim 1 ---	1-11
P,X	WO 01 47919 A (BAYER AG (DE)) 5 July 2001 (2001-07-05) page 1, line 3,18 page 64 -page 158; examples page 159 -page 179; claims -----	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2002

Date of mailing of the international search report

03/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/00857

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9931092	A	24-06-1999	DE 19755268 A1	17-06-1999
			AU 744002 B2	14-02-2002
			AU 1964799 A	05-07-1999
			BR 9813477 A	24-10-2000
			CA 2313651 A1	24-06-1999
			CN 1281451 T	24-01-2001
			WO 9931092 A1	24-06-1999
			EP 1056743 A1	06-12-2000
			JP 2002508370 T	19-03-2002
			NO 20002958 A	11-08-2000
			PL 341008 A1	12-03-2001
			SK 8572000 A3	10-07-2001
			ZA 9811339 A	08-07-1999
EP 0697408	A	21-02-1996	DE 4429461 A1	22-02-1996
			AT 212339 T	15-02-2002
			AU 698412 B2	29-10-1998
			AU 2852295 A	29-02-1996
			CA 2156360 A1	20-02-1996
			CN 1125575 A	03-07-1996
			CZ 9502087 A3	12-06-1996
			DE 59510010 D1	14-03-2002
			DK 697408 T3	15-04-2002
			EP 0697408 A1	21-02-1996
			HU 76790 A2	28-11-1997
			JP 8092227 A	09-04-1996
			NO 953253 A	20-02-1996
			PL 310070 A1	04-03-1996
			RU 2156765 C2	27-09-2000
			SK 100195 A3	05-06-1996
			TW 425392 B	11-03-2001
			US 5614535 A	25-03-1997
			ZA 9506929 A	29-03-1996
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1	05-07-2001
			AU 2841401 A	09-07-2001
			WO 0147919 A1	05-07-2001

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D263/20 A61K31/422 A61P7/02 C07D413/10 C07D413/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 99 31092 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Seite 3, Zeile 25,26 Seite 68, Zeile 1,2; Beispiel 9 Seite 96; Ansprüche 1,5-9 ---	1-11
Y	EP 0 697 408 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 21. Februar 1996 (1996-02-21) Seite 3, Zeile 41 Seite 11-12; Beispiele 4,5 Seite 19; Anspruch 1 ---	1-11
P,X	WO 01 47919 A (BAYER AG (DE)) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Seite 1, Zeile 3,18 Seite 64 -Seite 158; Beispiele Seite 159 -Seite 179; Ansprüche -----	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Juni 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/07/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cortés, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00857

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9931092	A	24-06-1999	DE 19755268 A1 17-06-1999
		AU 744002 B2 14-02-2002	
		AU 1964799 A 05-07-1999	
		BR 9813477 A 24-10-2000	
		CA 2313651 A1 24-06-1999	
		CN 1281451 T 24-01-2001	
		WO 9931092 A1 24-06-1999	
		EP 1056743 A1 06-12-2000	
		JP 2002508370 T 19-03-2002	
		NO 20002958 A 11-08-2000	
		PL 341008 A1 12-03-2001	
		SK 8572000 A3 10-07-2001	
		ZA 9811339 A 08-07-1999	
EP 0697408	A	21-02-1996	DE 4429461 A1 22-02-1996
		AT 212339 T 15-02-2002	
		AU 698412 B2 29-10-1998	
		AU 2852295 A 29-02-1996	
		CA 2156360 A1 20-02-1996	
		CN 1125575 A 03-07-1996	
		CZ 9502087 A3 12-06-1996	
		DE 59510010 D1 14-03-2002	
		DK 697408 T3 15-04-2002	
		EP 0697408 A1 21-02-1996	
		HU 76790 A2 28-11-1997	
		JP 8092227 A 09-04-1996	
		NO 953253 A 20-02-1996	
		PL 310070 A1 04-03-1996	
		RU 2156765 C2 27-09-2000	
		SK 100195 A3 05-06-1996	
		TW 425392 B 11-03-2001	
		US 5614535 A 25-03-1997	
		ZA 9506929 A 29-03-1996	
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1 05-07-2001
		AU 2841401 A 09-07-2001	
		WO 0147919 A1 05-07-2001	